

ル活性代謝物の曝露量はヒト幼児の曝露量の10~20倍としている[8])。死亡しなかった14日齢のラットでは、体温低下または自発運動の低下が認められている[8]。

ヒトで生じた低体温、言動・行動の抑制(記憶が戻っても体温を計る気力もなく、寝ている家族を起こそうにも声も出ないなど)、呼吸が小さくなる(呼吸緩徐)、呼吸が荒くなったりする(不規則)、顔面蒼白、振戦・痙攣・筋攣縮、虚脱(ショック)、呼吸困難時や死亡前のチアノーゼなど中枢抑制作用を示す症状は、動物ときわめてよく一致している症状である。

表1 タミフル使用後の症状：ヒトと動物の類似性

症状	ヒト症状	動物における症状 (ラット・マーモセット※)	
一般症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうとしても動けない、発語できない(抑制性言動)、異常行動(興奮性言動)	自発運動の低下、行動低下(※) (抑制性行動)
	睡眠	睡眠	睡眠(※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸が小さい、小さい呼吸と激しい呼吸、呼吸停止、	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
	虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱(※)
	死亡	死亡	死亡
精神・感覚系 症状	幻覚	幻覚(幻視、幻聴)、異常行動など	タミフルの毒性試験ではこれらの毒性に関しては検討されていない(もともと動物実験による確認は困難であろう)
	意識状態	意識レベル低下、意識消失	
	視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見えたり変動する、白い無地のものが縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に大きく聞こえる。静かにするとうるさい。ガンガンと耳の中のでるので耳を塞ぐ	
生死の分かれ目、 症状発現時期など	生存と死亡の分かれ目	死亡しなければほぼ可逆的。MRI、CTなどで脳浮腫(軽度)。死亡例でも脳浮腫がある程度(一部には長期持続例もあるが)。	500mg/kgでは死亡も病理学的異常もないが、700mg/kgで死亡あり。1000mg/kgでは大部分死亡。死亡例でも病理学的変化ほとんどなし。
	発現時期	初回~1日目が多い。経過とともにインフルエンザが軽快してタミフルの脳への移行が減少するためと考えられる。ただし、ときには、2~3日目でも起きている。	離乳前ラットでは、大部分の死亡例は初回。成長とともにBBB機能が発達してタミフルの脳中への移行が減少するためと考えられる。成熟マーモセットでは2~4日目の場合も。

※ マーモセット 400g前後の雌雄核2頭に2000mg/kg使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡、他の3頭も4日目で屠殺(すなわち全て死亡の扱い)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。この場合のトキシコキネチックス(AUC等)のデータは示されていない。

### 3) ヒトと動物の症状の類似性

表1にヒトと動物実験の症状についての類似点および相違点を記した。ただし、幻覚（幻視、幻聴）や、視覚異常（大きくなったり小さくなったりする現象、無地のものが縞模様に見える、物がゆがんで見えるなど）、聴覚異常（ガンガン大きな音がなっているさ、静かになるとよけいにうるさいなど）、手足の疼痛感覚などについては、高度の自覚的感覚活動を客観的に動物で再現することはきわめて困難なことであろう。実際、タミフルの場合にも、そうした現象を検出するための動物実験は実施されていない。

## (2) タミフル服用後の死亡例は大部分が睡眠中突然死・呼吸異常後突然死、突然の心肺停止例である

### 1) 呼吸駆動 (respiratory drive) に対する中枢抑制剤 (バルビタール剤) の影響

呼吸駆動 (respiratory drive) に対するバルビタール剤の影響については、Goodman & Gilmanの薬理学書[9]には、以下のように書かれている。

#### 呼吸 Respiration

バルビツール酸誘導体(以下「バルビタール剤」)は、呼吸駆動作用 (respiratory drive) と呼吸調律に関する機構の両方を抑制する。神経原性の呼吸駆動作用 (neurogenic respiratory drive) は催眠用量で減弱するが、自然睡眠の際にみられる減弱の程度を超えるほどではない。しかし催眠目的常用量の3倍以上を使用すると、神経原性の呼吸駆動は消失する。

このような用量では、低酸素性の呼吸駆動 (hypoxic drive) を抑制し、化学受容器による呼吸駆動 (chemoreceptor drive) も(低酸素性呼吸駆動に対する)より軽度ではあるが抑制する。さらに高用量では、低酸素性呼吸駆動も消失させる。

しかし、外科的麻酔の初期と危険な呼吸抑制との間には十分余裕があるので、適切な予防措置を講じ警戒を怠らなければ (with suitable precautions)、超短時間作用性バルビタール剤を麻酔剤として使用可能である。

中毒が重篤な呼吸抑制を十分起こすレベルに達するまでは、防御反射

(protective reflex) に対するバルビタール剤の抑制は極めて軽度である。バルビタール剤を静脈麻酔剤として使用したときには、咳やくしゃみ、しゃっくりに加えて、喉頭痙攣が生じることがある。実際、喉頭痙攣はバルビタール剤による静脈麻酔の主要な合併症である。

最後の部分は、すなわち、バルビツレートなど中枢抑制作用のある薬剤の場合、呼吸抑制によって死亡する直前まで、防御反射 (protective reflex) は保たれているために、重篤な障害を起こすことはないということを示している。したがって、中枢抑制剤が使用され、呼吸抑制でチアノーゼが生じて呼吸が再開するか、呼吸が再開せずにそのまま心肺停止を生じるかは、紙一重の差ともいえる。

### 2) タミフルによる死亡例

平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会に提出された小児例14例[5-b]および成人例28例[5-c]のうち、成人例の2例が「因果関

係が否定できない」とされたが、その他の40例は全て、「因果関係が否定的」とされた。

「否定的」であっても「完全否定」ではないため、論理的には「因果関係が否定できない」はずであるが、ことさらに「否定的」とすることによって、とりあえずは「関連は認められない」との認識を通そうとしている。

本来、死亡例は最も重篤な有害事象である。タミフルのような新薬の場合、使用後にこのような重篤な害が生じた場合には、軽々しく「因果関係を否定」することはできない。唯一因果関係が否定できるのは、薬剤が使用される前に生じている事象だけである。

それ以外、すなわち、タミフルのような新薬で未知の重篤な有害事象が発生した場合には、adverse reactionすなわち、「副作用」（筆者はこの訳語として「害反応」をあてている）と扱うことが、ICHの定義である。

したがって、ICHの判断基準を適用した場合、脳症出現がタミフル使用前に発症している小児症例1（2000年の例：3歳男児）の脳症発症は、タミフルとは無関係である。

小児症例1は、ジクロフェナク坐剤使用後、意味不明な内容を話し、痙攣10分の後体温が42度。その後昏睡となり、入院。インフルエンザAと診断後、タミフルなど使用したが死亡した、というものである。

この脳症例における昏睡はタミフルを使用前に発症しているため、脳症発症にはタミフルは無関係であり、有害事象でもない。したがってこの例における脳症発症は「副作用ではありえない」すなわち「完全に因果関係なし」となるであろう。

この小児例以外では、死亡に至る重篤な症状（事象）がタミフル服用後に起きているので、有害事象である。そして、新薬であるがゆえに少なくとも「因果関係は否定できない」のであるから、これらは「副作用」として対処すべきである。

また、因果関係のあるなしは、大規模な疫学調査で関連が完全に否定されるまでは、「関連がありうる」あるいは、少なくとも「関連が否定できないもの」として扱うべきであろう。そうでない限り、同様の症例は集積しえないことになるからである。

また、因果関係をありうると考えることは、薬物の性質や薬物代謝、動物実験との類似性から可能であるが、「因果関係の否定」は個々の例について云々するべきではない。これは、臨床薬理学の分野でも特に薬剤の害、薬剤疫学について専門に研究や教育にあたる者は、常に心得ておくべき重要な事柄である。

因果関係を論じる場合、少なくともケースシリーズとして、死亡例に関する類似性を検討すべきである。

表2-a)~c)に示すように、

1. 脳症の発症についてタミフルとの関連が完全に否定できる小児症例1)、
2. 成人例否定しえざる症例2)。(中毒性表皮壊死症)
3. 成人否定的症例
  - 2) 肝障害、腎障害
  - 3) 下痢、血便など
- 11) 翌日ショック（敗血症性ショックの可能性はあるが、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）
- 12) 翌日状態急変（白血球減少に伴う発熱の可能性もある。ただし、急変や呼吸困難は、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）

- 13) 血圧低下あり、その後呼吸不全、肝不全（血圧低下や呼吸不全はタミフルの中  
枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）
- 15) 劇症肝炎
- 21) 下血
- 22) DIC
- 24) 血小板減少、白血球減少

以上の 11 例は、タミフルの中枢抑制作用とは関連が乏しい（ただし、症例 11、12、13 は、タミフルの中枢抑制作用関与の可能性も否定しえない）と考えられるが、小児の症例 1 を除く 13 例および、成人の上記 10 例を除く 18 例については、いずれも睡眠中突然死、呼吸異常からあるいは状況不明の心肺停止など「呼吸異常が疑われる心肺停止」が小児 11 例、成人 15 例（合計 26 例）あった。

また、行動抑制あるいは異常行動を伴う事故死例、詳細不明の突然死などを加えると、小児 13 例、成人 18 例が全て、何らかの中枢抑制の結果と考えられる死亡例であると考えられる。

たとえば、

①「関連が否定できない」とされた症例 1) (成人) は、全身倦怠感で入院、低酸素血症、呼吸苦あり、3 週間後多臓器不全となって死亡された。この例は、多臓器不全にいたるまでの経過の詳細は不明であるが、呼吸抑制の結果低酸素血症になり呼吸困難を覚え、低酸素性の臓器不全あるいは感染症をきたして多臓器不全に至った可能性がある。

一方、

②「否定的」とされた成人症例 17) は、3 日目夕服用 2 時間後に呼吸異常、続いて呼吸停止、心停止し、2 時間後死亡した。

③「否定的」とされた成人症例 19) は、タミフル服用 1 時間後、呼吸困難、救急車到着時心肺停止状態で、蘇生不能で死亡した。

④「否定的」とされた成人症例 8) は、服用開始翌日脱力感、体が動かないとのことで入院。肺炎疑い、症状悪化、翌日死亡している。

これら、「関連が否定的」とされた例と、①の症例はどう違いがあるのであろうか。本質的にはなんら異なることはなく、むしろ、急性に呼吸停止、心肺停止した②や③の例は、①以上に動物実験での呼吸停止死亡例に似ていて関連はより深いと考えられる。

また、④でも動きが緩徐となったラットと同様、脱力、体が動かないため、排痰などもおそらくスムーズでなく、混合感染により肺炎が悪化した可能性が否定できないため、関連がありうると考える。

塩見[10]の報告した 4 例の睡眠時突然死（厚生労働省小児例症例 4～7）を始め、藤井[11]が報告した 2 歳男児も呼吸異常のために父親が自家用車で連れて行く途中で心肺停止して死亡している。

当センターに相談のあった例の中にも、成人でチアノーゼ（家族は顔色が黒っぽかったと表現している）を伴う呼吸困難が生じて救急車内で心肺停止した 53 歳の例、また呼

吸困難にチアノーゼ（家族は顔色が赤黒かったと表現）を伴い、2か所の病院で処置を受けたが死亡した成人（60歳）の例もある。

さらには、呼吸困難とチアノーゼを伴い、痙攣まで生じたものの、呼吸が再開してかろうじて死亡を免れた例が何例かある。

先にも記した、厚生労働省が把握している症例（FDA 症例番号 5769078）も呼吸困難の記載はないが、虚脱状態となり意識消失している。

表2-a タミフル服用後死亡例のタミフルとの死因別集計（小児例）

	厚労省		その他		合計	
1. 睡眠中	4		3		7	
2. 呼吸異常	5		0		5	
3. 心肺停止	2		0		2	
呼吸系突然死小計(1~3)		11		3		14
4. 行動抑制死	0		0		0	
5. 詳細不明突然死	1		0		1	
6. 異常行動死	1		0		1	
中枢抑制死小計(1~6)		13		3		16
7. ショック	0		0		0	
8. アレルギーなど	0		0		0	
9. その他	0		0		0	
中枢抑制以外小計(7~9)		0		0		0
関連あり~否定しえず(1~9合計)		13		3		16
タミフル無関係※1	1		※1			

表2-b タミフル服用後死亡例のタミフルとの死因別集計（成人例）

	厚労省		その他		合計	
1. 睡眠中	4		0		4	
2. 呼吸異常	6		2		8	
3. 心肺停止	5		0		5	
呼吸系突然死小計(1~3)		15		2		17
4. 行動抑制死	1		0		1	
5. 詳細不明突然死	1		0		1	
6. 異常行動死	1		0		1	
中枢抑制死小計(1~6)		18		2		20
7. ショック	1		0		1	
8. アレルギーなど	3		0		3	
9. その他	6		0		6	
中枢抑制以外小計(7~9)		10		0		10
関連あり~否定しえず(1~9合計)		28		2		30
タミフル無関係※	0					

表2-c タミフル服用後死亡例のタミフルとの死因別集計（小児・成人合計）

	厚労省	その他	合計
1. 睡眠中	8	3	11
2. 呼吸異常	11	2	13
3. 心肺停止	7	0	7
呼吸系突然死小計(1~3)	26	5	31
4. 行動抑制死	1	0	1
5. 詳細不明突然死	2	0	2
6. 異常行動死	2	0	2
中枢抑制死小計(1~6)	31	5	36
7. ショック	1	0	1
8. アレルギーなど	3	0	3
9. その他	6	0	6
中枢抑制以外小計(7~9)	10	0	10
関連あり~否定しえず(1~9合計)	41	5	46
タミフル無関係※1	※1	※1	

※2

※1:小児の1例はタミフル服用前に解熱剤脳症で痙攣・昏睡発症したため、脳症発症にはタミフルは無関係と断定できる。

※2:死亡していないが、窓などから飛び出した例、重傷を負った例が何例か報告されている。

これらの例はいずれも、多少の違いはあるものの離乳前ラット死亡例の死亡前の症状スペクトラムと極めてよく似ており、これらの死亡との関連を「否定的」などとして葬り去るのは、医学者として、してはならないことであると考えます。

過去に日本では数多くの薬害を生んできたが、当初指摘されていた危険性を多くの学者が否定することにより、被害が拡大してきた経緯がある。とくに薬害エイズでの被害の拡大ははなはだしいものがあった。そのような轍を踏むことのないよう、ご賢察のほど、お願い申し上げます。

### 【3】「熱せん妄」と「タミフル服用後のせん妄」の違い

——熱せん妄は、文字通り高熱時（ほぼ39℃以上）で生じるが、タミフルによるせん妄は解熱時あるいは解熱の始まる回復期であることが多い

#### （1）熱せん妄とタミフル使用後のせん妄を比較する必要性とその前提

インフルエンザに限らず、またウイルス感染症に限らず、感染症により発熱している場合にはインターフェロン（IFN）やインターロイキン2（IL-2）などが誘導されている。

高熱時に生じる「熱せん妄」は、これらIFNやIL-2などサイトカインのためと考えられ、理論的に考えると、体温上昇中、あるいは体温がピークに達した時に生じうると考える。

一方、タミフル服用後のせん妄は、高体温の場合にも生じているが、多くの場合は、体温がピークを過ぎて低下し始めたとき、あるいは、37℃台になってから、さらには平熱や、36℃未満の低体温になってからでも生じているという印象を持つ。

また、エンドトキシンによるサイトカイン誘導をアスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs：アセトアミノフェンは増強が極めて弱いので除く）が増強することが報告されているため、ウイルス感染症の発熱に非ステロイド抗炎症剤

を使用して解熱したとしてもせん妄状態になることは理論的には、ありうると考えられる。このため、非ステロイド抗炎症剤を使用後の解熱時、あるいは再度発熱する際には、せん妄状態になりうると考える。したがって、「タミフル使用後のせん妄」と、単なる「熱せん妄」における体温を比較する場合には、NSAIDs系解熱剤が使用されている例は除いて比較する必要があると考える。

そこで、インフルエンザに罹患し発熱をし、薬剤を全く服用せずにせん妄が生じた例を集め、そのときの体温と、タミフル使用後せん妄状態になった例における体温の状態を比較した。

また、「熱せん妄」あるいは「高熱せん妄」と呼ばれる例について文献を収集し、その場合の体温の状態とも比較を試みた（ただ、文献的には、NSAIDs系解熱剤が使用されていないことが明示されたものはなかったために、NSAIDs系解熱剤使用の有無は問わず比較せざるをえなかった）。

## (2) 「熱せん妄」とタミフル使用後せん妄発現時の体温の比較

タミフルだけでなく全く薬剤を服用していないことが明示された「せん妄」の例として、インターネット上に公開された情報[12, 13]、知人の小児科医からの情報、合わせて15例を集計した（**薬剤非服用せん妄例**）。3例ではせん妄発現時の発熱状況は不明であった。発熱の状況が判明していた12例（男性6、女性4、不明2、年齢判明11例：3～15歳、平均8.2歳、SD=3.6歳）中1例（4歳男児）は、発熱はなく軽度感冒様症状だけの例であった。11例は高熱、あるいは39.0℃以上の発熱例であった。

一方、タミフル服用後のせん妄例の体温については、以下の例を集計した。筆者が報告した例（J-1：3例）、2005年11月12日報告以降NPO法人医薬ビジランスセンターに寄せられた情報（2005年末までJ-2：27例、2006年1月1日以降J-3：14例）、インターネット[12, 13]上に公開された情報（それぞれK-1：8例、K-2：8例）、文献上の情報が3例[6, 11, 14]、合計62例である（文献情報1例[14]はインターネット情報[10]の1例と重複していた）（「**タミフル服用NPOJIP等収集例**」とする）。厚生労働省に報告された例[5, 15]やFDAの資料[7]は、筆者が報告した2例以外は、不完全な情報が多いため用いなかった。

62例中、せん妄など精神・神経系症状と思われる症例が合計52例（**タミフル服用せん妄例**）であり、このうち、せん妄症状発現時の体温が判明していた例（体温が記載されている場合のほか、「高熱」「解熱していた」なども含めた）は35例あった（男性19、女性12、不明4、年齢判明27例1～55歳；平均13.2歳；SD=12.3歳）（註1）。

聞き取り、あるいは記載上「高熱」とある場合、および体温が記載されている場合は39℃以上を「高熱」とした。

また「非高熱」は、「解熱し始めていた」「解熱していた」「熱は高くなかった」なども含め、体温が記載されている場合は「39℃未満」とした。なお、「高熱せん妄」に関する文献では、多くの例が39℃以上であったことから、39℃以上か未満かで分けている。その結果を表3-aに示す。

表3-a せん妄発現時の体温（1）（タミフル服用例と薬剤非服用例との違い）

	薬剤 非服用例	タミフル 服用例	P 値、オッズ比
無熱/解熱時期に発症	1 ※	28	p=0.0000180
高熱時の発症	11	7	OR=44.0(4.37-1081.12)

※ 発熱をしなかった例である。鼻かぜ症状のときに発症したものであり、したがって、解熱し始めてからの発症は0であった。

薬剤を全く服用しないで熱せん妄を生じた例では、12例中1例（8.3%）だけが体温が低いままの発症であったが、タミフル服用後の例では35例中28例（80%）が39℃未満あるいは「解熱し始めていた」「解熱していた」「熱は高くなかった」という例であった。タミフル服用例の非高熱例の薬剤非服用例に対するオッズ比は、OR=44.0；95%信頼区間[4.37-1081.12]であった（p=0.000018）。

このオッズ比の高さと小さいp値を考慮すれば、タミフル服用後の「せん妄」は、薬剤非服用例でも生じうるいわゆる「熱せん妄」とは異なることが明らかである。すなわち、タミフル服用後の「せん妄」は、高熱のピークが過ぎて解熱期に入ってから、あるいは、すっかり平熱になってから、さらには、低体温になってから発症する傾向が明瞭といえよう。こうした解熱時に生じた典型例を以下に何例か示す。

#### 【タミフル服用例中、解熱後発症典型例】

##### 1) 14才男子、37.5℃で服用後異常行動、事故死（申請3例中の1例：症例A）

筆者が意見書を書き、被害救済制度への申請がなされているうちの一例（14才男子）は解熱剤を服用することもなく、39℃の発熱が自然の経過で37.5℃に解熱した後に念のためにとタミフルを服用し、1.5時間～2時間の間に異常行動の後、事故死している。この例は、FDA自身の資料[7]や、ロシュ社がFDAに提出した資料[16]、厚労省の情報[5]でも報告されているが、**解熱してから服用した例であるということが記載されていない**。さらには、タミフル以外に薬剤は何も服用していないにもかかわらず、FDA資料[7]は、併用薬剤が“*Unknown*”と太字の斜体で強調されている。したがって、著しく不完全な情報により判断されている。

##### 2) 34.1℃の低体温となり記憶回復後幻覚

また、先にも紹介した30歳の女性（症例B）は、34.1℃という低体温になった後記憶が途切れた状態となり、その後記憶回復後に幻覚を生じている。いずれも、全く「高熱せん妄」とは呼べない病態である。

##### 3) 呼吸困難、チアノーゼとともに興奮状態となり痙攣を生じた例

2回目のタミフル服用1時間後頃に呼吸困難、興奮状態、チアノーゼがあり、意識消失、顔面蒼白、痙攣（眼球上転）を起して救急搬送される際37.4℃であった例もある（14才男子：症例C）。この例では、夜間体温が再度37℃台の時に再びせん妄状態となり、せん妄状態や興奮状態になったときの記憶がところどころとぎれている。

本例は、呼吸抑制のために低酸素状態となり、死亡する一歩手前のところで低酸素性の痙攣（眼球上転）を生じて自発呼吸ががろうじて再開し、死亡を免れた例といえよう。



当センターへ情報提供してこられた父親は、「息子はそのまま死ぬのではないか」という恐怖を覚え、何度も息をしていることを確認したといわれている。

タミフル服用例の中には、そのまま死亡してしまった例のほか、こうしてぎりぎりのところで死亡を免れたと思われる例が、本例のほか少なくない。

### (3) 文献上の「高熱せん妄」とタミフル使用後せん妄発現時の体温の比較

医学中央雑誌 (Web 版) で、「熱せん妄」で検索した文献を発端として、その参考文献情報などを2次検索して収集しえた例が合計228例にのぼった (たまたまインフルエンザ脳症とされた例が一過性の熱せん妄であった場合も集計)。ただ、文献的には、NSAIDs系解熱剤が使用されていないことが明示されたものはなかったために、その区別はしないままで比較せざるをえなかった。

228例中、体温が記載された例が合計221例あり、39°C以上が140例(63.3%)、39°C未満は81例(36.7%)であった。なお、38.0°C未満の例は、24例(10.9%)に過ぎなかった。

39.0°C未満または高熱ではない (解熱し始めていた) 例の割合は、高熱せん妄例が81/221 (36.7%) に対してタミフル服用後の例では28/35(80%)であった (OR=6.91; 95%信頼区間[2.72-18.27]、p=0.0000014) (表3-b)。

表3-b せん妄発現時の体温 (2)

(文献に見る高熱せん妄例とタミフル服用例の比較)

	文献例高熱せん妄					文献例 高熱せん妄 合計	タミフル 服用後 せん妄
	奥村 [17]	柏木 [18]	尾上 [19]	床枝 [20]	高橋 [21]		
せん妄症例合計	15	8	17	2	186	228	52
発作時の発熱状態判明例	14	8	17	2	180	221	35
解熱時(39°C未満)に発症	1	1	5	0	74	81(36.7%)	28(80%)
高熱時(39°C以上)に発症	13	7	12	2	106	140(63.3%)	7(20%)

28/35(80%) vs 81/221 (36.7%) OR=6.91[95%信頼区間:2.72-18.27], p=0.0000014

[ ]内数字は文献番号

したがって、「熱せん妄の多くは高熱時 (ほぼ39°C以上) で生じるが、タミフルによるせん妄は圧倒的に解熱時あるいは解熱の始まる回復期が多い」と結論付けることができる。

### 【4】感染後の脳症 (ライ症候群やインフルエンザ脳症) との違い

——死亡する感染後脳症 (ライ症候群やインフルエンザ脳症) の原因はNSAIDsが多く、せん妄例は不可逆であることが多い

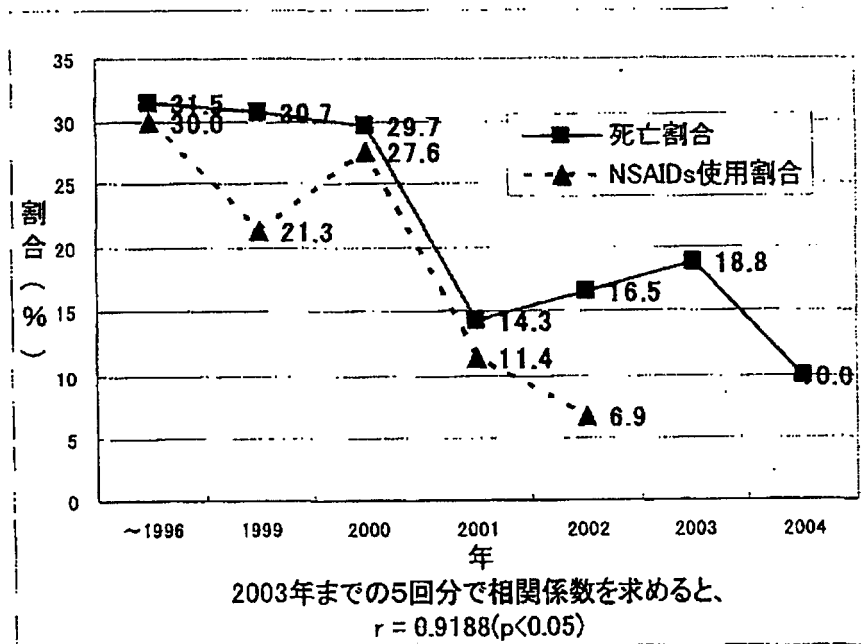
#### (1) NSAIDs 解熱剤使用の減少とともに感染後脳症の死亡割合も減少

ライ症候群の原因として、アスピリンの関与を否定する人は、もはやいないであろう。また、死亡するライ症候群やインフルエンザ脳症の原因としての、ジクロフェナクやメ

フェナム酸などのNSAIDsの関与が疑われる疫学調査の結果があり、警告がなされ、ウイルス感染症やインフルエンザの発熱へのNSAIDsの使用が著しく減少したことも確実である。実際、NSAIDs解熱剤の使用量減少に伴って、インフルエンザ脳症になった場合の死亡率が著しく減少してきた(図1)。

図1は、厚生省研究班と1999年以降の森島班のデータから、脳症患者中のNSAIDs使用者の割合と死亡者の割合の推移を比較したものである。

図1 非ステロイド抗炎症解熱剤使用割合と脳症死亡割合の推移



この図は、厚生省および厚生労働省研究班報告書より、医薬ビジランス研究所で作成したものである。

2000年まで(森島班の最初の報告がでて警告がなされる前)は脳症患者のおおむね30%がNSAIDsを使用し、脳症になった場合の死亡割合も30%程度であったが、警告がなされた翌年の2001年には、NSAIDs使用者の割合が11.4%と減るとともに、死亡者の割合も14.3%に減少している。2002年にはNSAIDs使用者の割合は6.9%に減少し、その後はNSAIDsの使用者の割合は公表資料には記載がないが、多くなっていることは考えられない。そして、死亡者の割合は2004年には10.0%となった。

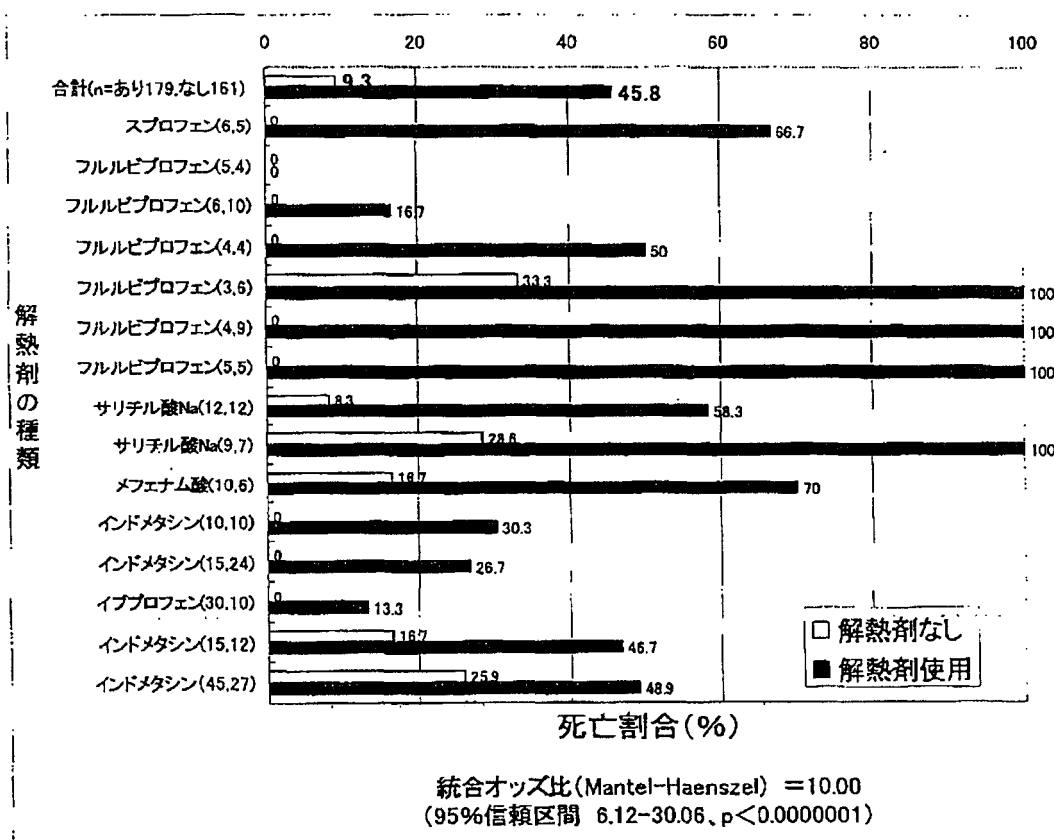
死亡するような重症の脳症例はタミフルが小児に使用開始される前の2001年にはすでに、半減しているから、この死亡率の減少はタミフルが開始されたためではない。むしろ、小児用タミフルドライシロップ販売開始最初の2003年冬のシーズンに18.8%と増加している(これはアマンタジンとタミフルの例5例を除くと15.6%となるので、前年並みということになる)。多くなっているのはタミフルが関係している可能性がある。

## (2) NSAIDsは感染後の死亡率を増強する

NSAIDsの感染症死亡への悪影響(死亡率を増加)は、動物実験で極めて明瞭に示されている。

筆者がこれまでに収集しえた9論文15実験の結果を統合解析したところ、図2のように死亡が有意に高まることが確認できた[22]。オッズ比10.0:95%信頼区間[6.12-30.06] ( $p < 0.0000001$ )であった。インドメタシンなど非ステロイド抗炎症剤をコクサッキーウイルスなどによる心筋炎には使用しないことが、欧米では常識となっているが、これは、図2の下から5件の動物実験を根拠にして判断されたものである。他のウイルス感染症、とりわけインフルエンザ罹患時にも同様のことが起こり得ると考えるのが自然ではないかと考える。

図2 非ステロイド抗炎症解熱剤と感染後の死亡率（動物実験の結果）



### 【5】併用薬剤、基礎疾患の関与について

——併用薬剤のない例、基礎疾患の全くない例でも生じている

せん妄や突然死とタミフルとの関連が否定的であるとする根拠のひとつとして、併用薬剤の影響もいわれている。しかしながら、筆者が報告した異常行動からの事故死した14歳の男子中学生（症例A）は、37.5℃に解熱後にタミフルだけを服用して、その1時間半から2時間後の間の約30分間に異常行動のうえ事故死したものである。他の薬剤の影響も解熱剤の影響も、また熱せん妄とも全く無関係に生じている。

このような例まで否定する理由は全く明らかにされていない。2006年1月27日に開催された薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会の各委員および意見を言われた「専門家」といわれる方々の真意が全く不可解である。「否定的」との結論

がはじめにあった結果ではなかったのか、との疑念がわく。

先にもあげたが、別の14才中学生男子（症例C）も、1回目も2回目もタミフルだけ服用し、興奮・せん妄状態と呼吸困難を呈し、その直後の体温は37.4℃であった。この例も、解熱剤のほか薬剤の影響はなく、熱せん妄とは全く関連なく生じた。

他の薬剤といっても、インフルエンザに処方される薬剤のなかで異常行動や呼吸抑制死を起こしうる薬剤としては、アマンタジンくらいのものである。コデインなど鎮咳剤はその可能性は否定できないが、これまでに異常行動後事故死や呼吸抑制死が多数問題になったという例は聞かない。

また、異常行動や呼吸抑制死はバルビタール剤では生じうるが、経口ベンゾジアゼピン剤で呼吸抑制死は（基礎疾患がある場合以外は）極めてまれとされている。また、そもそもバルビタール系の薬剤がインフルエンザに伴って処方されていたとの報告例もない。

アマンタジンは、幻覚や異常行動を起こしうる薬剤であるが、これまでに14歳の男子中学生の異常行動からの事故死とタミフルとの関連は濃厚であることから、アマンタジンなど他に併用薬剤があったとしても、タミフルの関与は否定しえないと考える。他の要因と重なってより起きやすくなることはありえても、そのためにタミフルとの関連が否定されるということではないと考える。

同様に、高熱時であったとしても、もともとせん妄状態を起こしやすいところに、タミフルの影響が加わり、よりせん妄が起きやすくなったと考えるのが自然であろう（註2）。

## 【6】症状の重篤度および持続について

「タミフル服用NPOJIP等収集例62例」の症状の重篤度と、症状の持続期間について記しておく。

### （1）重篤度

副作用被害救済制度に申請をした3例（J-1）と、文献の幼児1例[13]のほか、NPO法人医薬ビジランスセンターへの情報（J-2）中に3例（成人2例、幼児1例）、インターネットK-1情報[12]で1例（乳児）の合計8例の死亡例があった。このうち副作用被害救済制度に申請をした2例を除く6例は厚生労働省への報告はなされていない。6階から飛び降り致死的重傷を負ったがかろうじて救命できた例は、身体障害の後遺症を残した。

表4 タミフルによる害反応の重篤度

重篤度	人数	%
死亡	8	12.9
致死的	3	4.8
重篤	8	12.9
非重篤	43	69.4
合計	62	100.0

## (2) 症状持続期間

また、8例の死亡例のほか、症状の持続期間が記載あるいは推測可能であった例が46例あった。死亡例を加えた54例について症状持続期間を表5に示した。1～2日以内で治まったのは全体の約60%であり、残り約40%は、数日以上、症状が持続した。

せん妄状態から致死的事故を負い、障害を残した例が1例、せん妄ないしは精神病様症状で入院し、少なくとも5か月間入院した例をはじめ、3か月症状が持続した例が少なくとも3例あった。5か月間入院後退院した例は、3年経過後全く正常であるため、統合失調症は考えられない、と精神科医はコメントしている。

表5 症状持続期間（期間判明54例中）

転帰および、 症状持続期間	タミフル		薬剤非服用	
	人数	%	人数	%
死亡	8	14.8	0	0
後遺症	1	1.9	0	0
3か月以上※	3	5.6	0	0
1～2か月	2	3.7	1	10
1～3週間	6	11.1	1	10
5日	1	1.9	0	0
1～2日	3	5.6	1	10
短時間	30	55.6	7	70
合計	54	100.0	10	100

※3か月、4か月、5か月各1例 期間不明8例

### 【終わりに】

終わりにあたり、以下の点を再度強調しておきたい。日本では過去、サリドマイド、スモン、クロロキン（網膜症）、薬害エイズ、乾燥硬膜によるCJD、薬害肝炎など、数多くの薬害を生んできたが、当初指摘されていた危険性を多くの学者が否定あるいは無視・軽視することにより、被害が拡大してきた経緯がある。とくに薬害エイズでの被害の拡大は、はなはだしかった。

そして、その裁判には多くの年月が費やされ、被害者は薬害の被害のうえに過酷な長期の裁判を強いられ、二重三重の苦しみにさらされた。そうした長期の裁判をさけるためにこそ、この副作用被害救済制度はスモン裁判の後、1979年設けられたものである。判定委員の方々には当然のことであろうが、あえて申しあげるのは、この制度の精神を思い起こしていただき、その精神にもとることのないように、お願いしたいからである。

おそらく、関連が「否定的」とされたタミフル使用後の死亡例の大部分は、関連は濃厚と考えられる。これだけの根拠を示して関連性を説明したものを否定することになれば、委員の方々の責任は重大と言わざるを得ない。

今、関連の可能性ありとして対処しておかなければ、過去の薬害エイズでの被害の拡大と同様の被害の拡大、埋もれた被害者の掘り起こしなど対処が必要になってくるものと、推察する。

今回筆者が意見書を提出した3例は、以上申し述べた理由により、いずれも関連が濃

厚と考えられる例ばかりである。

これらの被害について、タミフルとの関連を否定するという「愚行」を決してなさらぬよう、また、そのような愚行により過去の轍を繰り返し踏むことのないよう、あのと き適切に判断しておけばよかつたとの反省をすることのないよう、どうか、被害を受けられた方が適切な被害救済が受けられるよう、ご賢察のほど、お願い申し上げる次第である。

註1：タミフル使用例は17歳以上が7人、薬剤非服用例では17歳以上は0であった。これは、薬剤非服用例の多くは小児科医からの報告であるための偏りである可能性が大きいかもしれない。

註2：ある小児神経学専門医から、解熱剤もタミフルも服用していない劇症タイプのインフルエンザ脳症として、夜中「ママー」と叫んだ後、突然（インフルエンザ脳症から半日程度の経過で）心肺停止した例を紹介された。剖検で「脳ヘルニア」があったとされている。本例については、塩見[10]が報告したタミフルや解熱剤非服用例と同様、脳圧を亢進する可能性のある薬剤（テトラサイクリン剤など抗生物質、キノロン系抗菌剤など）の可能性について吟味を要すると考える。

## 参考文献

### 意見書本文

- 1) 浜六郎、林敬次、オセルタミビル（タミフル）服用後、睡眠中に突然死—安全性解明まで乳幼児への使用は禁忌と考えるべき、TIP「正しい治療と薬の情報」20(2)：21-25, 2005
- 2) 浜六郎、タミフル服用後の異常行動、突然死を小児感染症学会で発表、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版No59 (2005.11.12)  
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 3) 日本小児科学会、日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての見解（平成17年11月30日）、<http://www.jpeds.or.jp/saisin.html#90>  
平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会（2006年1月27日）参考資料4-8、日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての見解 [PDF:125KB]  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d08.pdf>
- 4) Google を「日本小児科学界 タミフル」で検索した結果(a)：  
<http://www.google.co.jp/search?hl=ja&q=%E3%82%BF%E3%83%9F%E3%83%95%E3%83%AB%E3%80%80%E6%97%A5%E6%9C%AC%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91%E5%AD%A6%E4%BC%9A&lr=>  
(b)その5番目が【医学】タミフル：服用後死亡「因果関係ない」日本小児科学会[11/30]  
<http://news18.2ch.net/test/read.cgi/scienceplus/1133365118/150>
- 5) 厚生労働省、医薬食品局安全対策課
  - a) 同資料4 リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d.pdf>
  - b) 参考資料4-2 リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下小児の死亡例について  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d02.pdf>
  - c) 参考資料4-3 リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上成人の死亡例について  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d03.pdf>

## 因果関係の考察部分

- 6) 菅谷憲夫、後藤元、対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置・リスク因子の検討ータミフル副作用症例報告を基にして、診療と新薬、42(6) (2005年6月号) 別刷
- 7) FDA-CDER One-Year Post Marketing Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review (Oseltamivir phosphate) :  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b\\_06\\_01\\_Tamiflu%20AE\\_reviewed.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf)
- 8) リン酸オセルタミビル、新薬承認情報集
  - a) タミフルカプセル75 (予防) の資料 (薬承認情報集)  
<http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html?>  
(薬剤師研修センター <http://www.jpec.or.jp/>)
  - b) リン酸オセルタミビル (タミフルドライシロップ) 新薬承認情報集  
[http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990\\_21400AMY00010.html](http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html)
- 9) Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10<sup>th</sup> ed McGraw-Hill, 2001
- 10) 塩見正司、インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム、小児内科、2003 : 34 (10) ;1676-1681
- 11) 藤井史敏ら、神経症状を認めることなく死亡したインフルエンザ脳症の一例、小児感染免疫、16 (2) : 231-232、2004
- 12) 桑和彦  
[http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/2005/12/post\\_56b2.html](http://sleep.cocolog-nifty.com/blog/2005/12/post_56b2.html)  
<http://www.k-net.org/temporary/flu/pub.htm>
- 13) カンガエルネット <http://www.kangaeroo.net/D-bbs.html>
- 14) 五十嵐登ら、インフルエンザの治癒・回復期に意識変容・不安・健忘症状が持続・再燃した男児例、小児科臨床 58 (2) : 183-188、2005
- 15) 厚生労働省医薬食品局、医薬品・医療用具等安全性情報 No202 (2004.6)  
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0624-2/index.html>
- 16) ロッシュ社のFDA提出資料 :  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b\\_06\\_07\\_Tamiflu%20Executive%20Summary\\_Oct25.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_07_Tamiflu%20Executive%20Summary_Oct25.pdf)
- 17) 奥村彰久、インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状としての異常行動と熱せん妄、小児内科、35(10) ; 1730-1733、2003
- 18) 柏木充ほか、高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断、脳と発達、35 ; 310-315、2003
- 19) 尾上幸子ほか、高熱せん妄を呈した小児の脳波、脳と発達、35 ; 29-35、2003
- 20) 床枝康伸ほか、インフルエンザ脳症の3例、小児科臨床、53 : 789-793、2000
- 21) 高橋寛ほか、小児期高熱せん妄に関する調査、小児科臨床、49 : 263-266、1996
- 22) 浜六郎、かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分 NSAIDs、TIP 「正しい治療と薬の情報」 20(12) : 147-151、2005

## その他参考文献

- 23) 浜六郎、タミフルによる突然死と異常行動死、TIP 「正しい治療と薬の情報」 20(11) : 127-134、2005

**U.S. Food and Drug Administration**[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

## **FDA News**

**FOR IMMEDIATE RELEASE**  
P05-110  
December 22, 2005

**Media Inquiries:**  
Julie Zawisza, 301-827-6242  
**Consumer Inquiries:**  
888-INFO-FDA

### **FDA Approves Tamiflu for Prevention of Influenza in Children Under Age 12**

On December 21, 2005, the U.S. Food & Drug Administration (FDA) approved the use of Tamiflu (oseltamivir phosphate) for prevention (prophylaxis) of seasonal influenza ("flu") in children 1 to 12 years of age who had close contact with an infected individual. This is the first drug approved for prevention of both influenza A and B in pediatric patients.

Tamiflu is an oral anti-viral drug previously approved by FDA for both the prevention and treatment of influenza in adolescents 13 years and older, and in adults. Tamiflu also is approved for treatment of influenza in pediatric patients older than 1 year of age.

A study of the spread of flu in households involving over 1100 people included 222 children 1 to 12 years of age. When someone in the household was diagnosed with seasonal flu, other family members received either Tamiflu once a day for 10 days or no Tamiflu at all unless they became ill. The rate of children developing fever and other symptoms confirmed to be flu was reduced from 17% in the group receiving no preventative treatment to 3% in the group that received Tamiflu as a preventative measure. The benefit in children mirrored the benefit seen in older individuals in this and earlier studies. The effective use of Tamiflu to prevent influenza in immunocompromised patients has not been established.

In the studies, side effects from Tamiflu, when taken for prevention, were similar to those from patients who took the drug for treatment. The most common side effects were nausea, vomiting, headache and fatigue. Vomiting was reported more frequently in people receiving the twice daily treatment dose compared to once daily prophylaxis. In the current study, children reported higher rates of vomiting than adults but this was observed to be dose-related. Although no new side effects occurred in these studies, FDA has requested additional postmarket study data from the drug maker to support the long term safety of the drug.

A comprehensive review of post-marketing safety reports for Tamiflu indicated rare reports of severe rash and allergic-type skin reactions that may be drug-related. As was discussed at the FDA Pediatric Advisory Committee, on November 18, 2005, FDA required that new safety language regarding serious skin/hypersensitivity reactions be added to the Tamiflu product label. Patients should be cautioned to stop taking Tamiflu and contact their health care providers if they develop a severe rash or allergic symptoms.

Tamiflu is not a substitute for the flu vaccine. Patients should continue receiving an annual flu vaccination according to guidelines on immunization practices.

Tamiflu is manufactured and distributed by Roche Pharmaceuticals, Inc. of Nutley, N.J.

####



平成 18 年 3 月 22 日

厚生労働省医薬食品局  
安全対策課 御中

中外製薬株式会社

はじめに

インフルエンザは重篤なウイルス疾患で、罹患患者は 2～5 日間は安静が必要で、中には 2 週間疲労感が続くこともあります。幼児や高齢者など特定のハイリスク群では、インフルエンザの治療を行わなければ肺炎や副鼻腔炎など合併症を引き起こし、最終的には入院や死亡にいたる場合もあります。WHO の予測では、毎年インフルエンザによる死亡は 25～50 万人とされています。

ロシュ社では、タミフルを服用した患者について、日本も含めた全世界からの有害事象を収集し調査しています。これらのデータは各国の規制当局とも共有化し、必要と考えられた場合には、中核安全性情報（CSI）の変更を行い、各国の添付文書に反映されています。

厚生労働省、FDA 及び EMEA は、タミフルに関する全てのデータを再検討し、現時点では、日本の幼児及び小児で報告された突然死とタミフルの間には関連性を示すもの、あるいは新たな安全性に関するシグナルはないと発表しています。また、小児における有効性及び安全性データのレビューに基づき、米国、EU、スイス及びカナダの規制当局は 1 歳以上の小児へのインフルエンザ予防適応を承認しております。

弊社と致しましては、今後もロシュ社との連携のもとに本剤の有効性、安全性に関する情報収集とその評価に基づく安全対策の履行に努めていく所存です。

## 1.タミフルの脳内移行、中枢抑制について

中枢神経への影響に関しては多くの一般臨床試験並びに臨床成績が実施されている。これらの試験において、タミフル（有効成分：リン酸オセルタミビル）は、常用量で脳内への移行及び中枢抑制を起こす可能性を示す知見は認められていません。

その根拠は以下の通りです。

- ① リン酸オセルタミビルのラットにおける体内動態試験では脳中への移行が低いこと
- ② リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績から中枢神経系に及ぼす影響は少ないこと
- ③ 7日齢の幼若ラットでリン酸オセルタミビルを大量投与した実験では死亡例が発現したが、この実験の投与量 1,000mg/kg は、ヒトの常用量と比較すると約 300 倍以上であること
- ④ 7日齢の幼若ラットに対しヒトの常用量より多いリン酸オセルタミビル 500mg/kg/日で2週間投与したラットでは、死亡例や異常は認められていないこと
- ⑤ 1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたプロスペクティブ治療実態調査の結果、タミフル投与群と非投与群の間で精神・神経障害の発現率には差がなかったこと

次に各々の根拠となったデータを示します。

### ① リン酸オセルタミビルのラットにおける体内動態試験では脳中への移行が低いこと

ラットに  $^{14}\text{C}$ -リン酸オセルタミビル 20mg/kg を単回経口投与した際の組織内濃度を経時的に測定したところ、投与された放射能は組織中に速やかに分布し、全血及び血漿中濃度と同様、多くの組織で、投与後1時間前後で最高値を示した。その際、脳での曝露量は血漿との比で 0.37(雄)及び 0.23(雌)と、中枢神経系への移行は少なかった。

(タミフルカプセル (平成12年12月承認)

<http://www.jpcc.or.jp/contents/c01/link.html> を参照してください。)

### ② リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績から中枢神経系に及ぼす影響は少ないこと

リン酸オセルタミビルの一般薬理試験成績として、マウスにおける中枢神経に及ぼす影響として自発運動量、麻酔作用、痙攣作用、痛覚及び体温について検討した結果、痛覚を除き、1,000mg/kg まで影響は認めなかった。影響が認められた

痛覚は、反応潜時の短縮が観察されたものの、作用発現までの時間及びその投与量に一定の傾向が認められず、投与用量と発現時間に明確な関連性は示されなかった。

(タミフルカプセル (平成12年12月承認))

<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html> を参照してください。)

- ③ 7日齢の幼若ラットでリン酸オセルタミビルを大量投与した実験では死亡例が発現したが、この実験の投与量 1,000mg/kg は、ヒトの常用量と比較すると約 300 倍以上であること

7日齢のラットの2週間用量設定試験において7日齢ラットの1,000mg/kgで死亡例が発生したため、幼若ラットに対する単回経口投与試験(毒性試験)を実施し、さらに、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物の血漿中及び脳中の曝露量(TK試験)を検討した。7日齢ラットでは700mg/kg群で2/14例及び1,000mg/kg群で10/70例が死亡したが、14日齢ラットでは1,000mg/kgの1/42例に死亡が認められたのみであった。1,000mg/kgの単回投与では、リン酸オセルタミビル及びその活性代謝物の脳中濃度Cmax及びAUCは顕著に高かったが、ラットの成長とともに低下した。このことは、血管脳関門の成熟の経過と関係するものと推察され、7日齢のラットで脳中濃度が高かったのは、血管脳関門の成熟度が低いことによるものであると考えられた。なお、7日齢のラットに投与された投与用量はヒト小児での用量の約300倍に相当する。

(タミフルカプセル(予防)(平成16年7月承認))

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0407.html> を参照してください。)

- ④ 7日齢の幼若ラットに対しヒトの常用量より多いリン酸オセルタミビル500mg/kg/日で2週間投与したラットでは、死亡例や異常は認められていないこと

7日齢のラットにリン酸オセルタミビルを500mg/kg/日の用量で2週間経口投与試験では、死亡例は認めず、一般症状、血液所見、尿所見、病理組織学的所見、剖検で異常は認められなかった。しかも、ラットに500mg/kgの反復投与試験における曝露量に比べ、臨床用量で投与した時の小児(5~8歳)の曝露量は非常に低値を示している。

(タミフルカプセル(平成12年12月承認))

<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>、タミフルドライシロップ3%(平成14年1月承認) <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0201.html> を参照してください。)

- ⑤ 1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたプロスペクティブ治療実態調査の結果、タミフル投与群と非投与群の間で精神・神経障害の発現率には差がなかったこと

本邦では、インフルエンザに罹患した1歳未満のインフルエンザ患児を対象に治療実態調査を行った。その結果、タミフルを使用した場合とタミフルを含む抗インフルエンザ薬を使用しなかった場合における有害事象の発現を比較したところ、タミフルを投与した症例（1,284 症例）において精神・神経系の有害事象発現率は0.93%（12 件）、タミフルを含む抗インフルエンザ薬非投与例（349 症例）では、1.15%（4 件）であった（表 1-1）。

なお、詳細は日本小児科学会（平成 18 年 4 月 21～23 日）にて発表予定です。

表 1-1 結果の概要（精神・神経系の有害事象<sup>注1</sup>の発現件数）

調査症例数	タミフル投与 (1,284 症例)	タミフルを含む抗インフルエンザ薬 非投与 <sup>注2</sup> (349 症例)
有害事象の発現率	29.98% (385 症例)	21.49% (75 症例)
精神・神経系障害	0.93% (12 件)	1.15% (4 件)
易興奮性	0.08% (1 件)	—
痙攣	0.23% (3 件)	—
熱性痙攣	0.39% (5 件)	0.86% (3 件)
嗜眠	0.08% (1 件)	—
振戦	0.08% (1 件)	—
硬膜下ヒゲロマ	0.08% (1 件)	—
脳炎	—	0.29% (1 件)

注 1) 有害事象：医薬品による副作用のほか、発現したすべての健康に有害な事象

注 2) 抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例

## 2. タミフル服用後の突然死・異常行動死及び重篤な精神神経系障害について

弊社が医療機関から収集した突然死や行動異常死の情報については、個別に症例評価し規制当局へ副作用として報告しております。また、集積した副作用症例報告並びに調査・試験結果についても評価、分析しておりますが、現在までの情報において、本剤と突然死及び重篤な中枢神経症状との間に明らかな因果関係を示すものは認めていません。

以下に根拠となったデータを示します。

- ① Morishima らの報告 (Morishima T et al.: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. 35, 512(2002))

森島らの「インフルエンザ脳炎・脳症臨床疫学研究班」のレトロスペクティブ調査によると、本邦の1998/99シーズンにおいて、小児217例のインフルエンザ脳炎・脳症が報告された。その内、32%が死亡し、28%が後遺症として残っている。この調査は、タミフル承認（2001年）前のものであり、タミフル発売以前よりインフルエンザ脳症による死亡が少なからず報告されていることを示している。

② 塩見の報告(塩見正司:インフルエンザ インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. 小児内科:35, 1676(2003))

インフルエンザ感染に合併する中枢神経疾患には、熱性痙攣や熱譫妄のような一過性の病態から一定期間神経症状が持続し、ときには死亡したり後遺症を残す病態まで広がりがある。塩見は、2002～2003年のインフルエンザシーズンにおいて大阪で睡眠中に急死した6症例のうち、4例がタミフルを服用していることを報告しています(表2-1)。タミフル服用症例を含め6例は、急変時にすでに大脳全体の著明な浮腫が認められる特徴をもつABS型(表2-2)と考えられると述べています。

なお、著者に確認したところ、突然死はインフルエンザ脳症によるものと考えており、タミフルとの因果関係は否定しています。

表2-1 睡眠中に急死した6例

表2 2002～2003インフルエンザシーズンに大阪で睡眠中急死した6例(聞き取り調査)

	発症日	住所	年齢	性	ワクチン	抗原診断	解熱薬	抗インフルエンザ薬	睡眠	基礎疾患	検死など	病理所見
1	12/20	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	なし	検死	
2	12/27	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	喘息	行政解剖	小脳扁桃ヘルニア 肺水腫 脳浮腫 肺水腫
3	12/28	南河内	8	男	—	A	アセトアミノフェン	ATD	深夜	汎下垂体機能低下症、GH治療	病死診断	脳浮腫 肺水腫
4	1/19	豊能	1	男	—	A*	—	なし	午睡	なし	行政解剖	脳浮腫 肺水腫
5	1/28	豊能	2	男	—	A	不明	OTV	深夜	喘息	病死診断	
6	2/3	大阪市	2	男	—	A	—	OTV	深夜	なし	行政解剖	脳浮腫 肺水腫

いずれの症例も発症後1～2日で死亡し、死亡前に異変に気づかれていない。  
 抗インフルエンザ薬の服用回数は1回のみが4例、2回が1例  
 A\*: インフルエンザAH3を分離。OTV: オセルタミビル。ATD: アマンタジン

表 2-2 インフルエンザ脳症の臨床分類案

表 1 インフルエンザ脳症の新分類案

病型	症状	頭部 CT/脳波	画像変化の出現日	一般検査	予後	症例数 (死亡数)
急性壊死性脳症 (ANE)	中～重度意識障害, けいれん 重症例ではショック状態で発症	視床病変	12 時間程度以後	肝腎機能/DIC: 正常～高度	軽度異常～死亡	7 (4)
HSES 型	中～重度意識障害, けいれん 反復重症例ではショック状態で発症	大脳皮質全体の低吸収, 皮 髓分離低下 2 週後 cortical laminar necrosis	1～4 日後	肝腎機能/DIC: 軽度～高度	中等度異常～死亡	5 (1)
急性脳腫脹 (ABS) 型	正常～軽度意識障害から, 脳ヘルニアによる急変	脳浮腫脳底嚢, 第 4 脳室狭 小, 後に白質低吸収	意識障害の出現と同時に	発症時正常 循環異常出現後に異常	正常～死亡	2 (1)
けいれん重積 (SE) 型	持続型けいれん重積症で発症 一部にテオフィリンが関係	脳薬性浮腫 (片側半球性, 両側前頭葉などの分布をとる)	3～7 日	正常～肝機能軽度異常のみ DIC (-)	軽度～中等度異常	3 (0)

症例数は大阪市立総合医療センターにおける 17 例 (1998-2003) の内訳を示す。

ANE : acute necrotising encephalopathy of childhood, HSES : hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, ABS : acute brain swelling, SE : status epilepticus

③ 小児臨床試験 (Pediatric Safety Update for Tamiflu, Pediatric Advisory Committee Meeting November 18, 2005)

全てのタミフル治療及び予防に関する小児を対象とした臨床試験を統合して、精神神経系有害事象について、タミフル投与群とプラセボ/非投与群で治療期間及び追跡期間を通じて比較を行った。精神神経系有害事象発現率は、タミフル群 5% (44/903 例) とプラセボ/非投与群 7% (44/660 例) であった。重篤な精神神経系有害事象として 3 例報告されているが、いずれもタミフルとの関連性は認められていない。

(Pediatric Safety Update for Tamiflu

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b\\_06\\_06\\_summary.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_06_summary.pdf) を参照してください。)

④ United Healthcare Database 試験 (Pediatric advisory committee executive summary for Tamiflu. 2005.11.18 )

1999 年 11 月から 2004 年 3 月までの期間で、United Healthcare のデータを用いて以下の 2 つのレトロスペクティブコホート試験を行った。

④-1 米国における小児試験

1 歳から 12 歳までの小児でインフルエンザと診断された患児 63,261 例をタミフル投与群 8875 例と非投与群 54,386 例に分け、診断から 30 日間の神経症状等について調査を行った。その結果、タミフル投与群と非投与群の間には、痙攣を

除く神経症状については差が認められなかった。一方、痙攣については、タミフル投与群は 0.1% (12/8,875 例) と非投与群 0.3% (149/54,386 例) より発現率が低かった。

また、調査期間中の 5 シーズンにおいて、インフルエンザと診断された患児の中には死亡例は報告されていない。

#### ④-2 米国における試験(全年代)

インフルエンザと診断された全年代の患者を、タミフルが投与された 39,202 例とタミフルが投与されなかった群 136,799 例に分け、インフルエンザ診断後 30 日以内に発現したインフルエンザ関連症状の調査を行った。その結果、インフルエンザと診断されてから 4 週以内の死亡率は、タミフル投与群は 0.003% (1/39,202 例) と非投与群 0.041% (56/136,799 例) と比較し、11 倍低かった ( $p=0.02$ )。統計学的にタミフル投与と死亡のリスク減少との関連性が示された。

### 3. 精神神経系有害事象の長期化

現在まで、本邦で市販後にタミフルが服用された推定患者数は約 2,800 万例で、そのうち弊社が収集した精神神経系の副作用報告で、症状が 3 ヶ月以上長期にわたる症例は報告されていない。

弊社と致しましては、今後もロシュ社との連携のもとに本剤の有効性、安全性に関する情報収集とその評価に基づく安全対策の履行に努めていく所存です。